Insektizide, Akarizide und Repellentien

Michael FAULDE

Abstract: Insecticides, acaricides and repellents. Insecticides and acaricides are biocides which primarily act as neurotoxins to arthropods. Depending on their specific mode of action, concentration, formulation and release strategy, they may also harm humans, non-target animals, as well as the environment. Due to potential negative effects, insecticides and acaricides should be balanced against the overall need to maintain or increase food production and livestock, to protect against stored product and hygienic pests or to treat ectoparasite infestation. In recent years, disease vectors spread geographically, while vector-borne diseases have emerged or re-emerged in many regions causing global health and economic problems. Insecticides and acaricides are considered indispensable for the control of arthropod vectors which require high efficacy, rapid reaction and a safe use of biocides in order to interrupt transmission cycles. Additionally, effective skin and clothing repellents can be employed as personal protection measures preventing potentially infectious bites from hemophagous arthropod vectors. Insecticides, acaricides and repellents are usually licensed and approved for specific use to guarantee sufficient efficacy against target organisms, i.e. arthropod vectors. This chapter provides an overview of the frequently used and widely available insecticides, acaricides and repellents. Further, their mode of action and efficacy, as well as potential negative effects, of their use are discussed.

Key words: Acaricides, insecticides, repellents, toxicology, pest control.

Inhaltsübersicht

H. ASPÖCK (Hrsg.):
Krank durch
Arthropoden,
Denisia **30** (2010):
109-122

1. Einleitung

Im Rahmen der Abwehr und Bekämpfung von Schädlingen und Vektoren kann die sachgerechte Anwendung von Insektiziden und Akariziden trotz vorbeugender Maßnahmen erforderlich werden. Im Rahmen des Seuchenschutzes ist zur Erreichung einer Infektkettenunterbrechung, je nach nationaler Vorgabe, die Anwendung geprüfter und gelisteter Mittel und Verfahren nach amtsärztlicher bzw. amtstierärztlicher Anordnung sogar verpflichtend. Das Basisziel der üblichen, nicht behördlich angeordneten Entwesung ist das Schadschwellenprinzip. Diese verfolgt die Populationsreduktion unterhalb eines bestimmten Schadschwellenwertes bei gesundheitlich und ökologisch vertretbaren Auswirkungen. Demgegenüber steht das Tilgungsprinzip, wobei geprüfte und gelistete Mittel und Verfahren nach behördlicher Anordnung einzusetzen sind. Tilgung bedeutet in diesem Fall eine Reduktion der Vektorpopulation auf, oder nahezu auf 100 %, um eine Erregerweiterverbreitung sicher unterbinden zu können.

Die zielorientierte, für Mensch, Nichtzieltier und Umwelt sichere Ausbringung von Insektiziden und Akariziden setzt eine national festgelegte Sachkunde für die gewerbliche Schädlingsbekämpfung voraus. Die künftige Verwendungsbreite insektizid und akarizid aktiver Substanzen wird durch das Chemikaliengesetz vorgegeben, das die EG-rechtlichen Vorgaben für Biozid-Produkte gemäß der Richtlinie 98/8/EG umsetzt. Eine wichtige Bedingung für die künftige Zulassung eines Biozid-Produktes ist, dass von ihm keine nicht-vertretbaren Risiken für Mensch und Umwelt ausgehen und dass es hinreichend wirksam ist. In Deutschland sind nach der seit 28. Mai 2005 gültigen Biozid-Meldeverordnung alle kommerziell verfügbaren Biozid-Produkte der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BauA) als zuständige Fachaufsichtsstelle zu melden.

Die Verfügbarkeitsbreite von Insektiziden und Akariziden für nichtsachkundige „Laien“ ist in den letzten Jahren und Jahrzehnten stark eingeschränkt worden. Zum Schutz des Verbrauchers und seiner Umwelt sind für den „Hausgebrauch“ derzeit noch fertig formulierte „Laienmittel“ kommerziell verfügbar. Insektizide und akarizide Konzentrate in anwendungsüblichen Mengen und Konfektionierungen sind derzeit z. B. für die Anwendung an Haustieren gegen Zecken- und Flohbefall, sowie für die Bekleidungs- und Moskitonetzimprägnierung für die Vektorenabwehr in tropischen Regionen erhältlich.

Anders als bei den Insektiziden und Akariziden sieht es bei den Haut-Repellentien aus. Verschiedenste natürliche und chemische Wirkstoffe sind in vielerlei Formulierungen frei verfügbar, da sie derzeit noch als „Kosmetika“ vertrieben werden. Die repellentaktive Schutzfunktion ist im Vergleich mit der Haut pflegenden Wirkung demnach sekundär. Eine staatliche Prüfung auf ausreichende Wirksamkeit gegen hämophage Arthropoden, z. B. für eine Anwendung in tropischen Endemiegebieten von Malaria, wird derzeit nicht durchgeführt. Um so wichtiger wird es für den verantwortungsbewussten Anwender bei Tropenreisen oder in europäischen Zeckengebieten sein, einen Überblick über die verfügbaren Wirkstoffe einschließlich ihrer Wirksamkeit und Toxikologie für den Anwender zu erhalten. Diesen Überblick über Insektizide, Akarizide und Repellentien zu geben, ist Hauptaufgabe dieses Kapitels.

2. Historisches

Von Anbeginn der Zivilisation wurde der Mensch von Schädlingen befallen. Bedingt durch eine von Menschenhand kreierte Umgebung, einem anthropozentrischen Biotop, das Wohn-, Nutz-, und Kulturlandschaft gleichermaßen integrierte, konnten hämophage, synanthrope und kommensale Tiere bessere Lebensbedingungen vorfinden, oder sich an das neue Umfeld adaptieren. Eine dadurch ermöglichte, teilweise massenhafte Vermehrung sowie die damit verbundene Nahrungskonkurrenz bzw. das Wirtsverhältnis als Ekto- oder Endoparasit zu Mensch oder Haus- und Nutztier erst machte sie zu Schädlingen. Somit ist die Geschichte der Pflanzenkrankheiten, Schädlinge und Ungeziefer so alt wie die menschliche Kultur. Entsprechend ihren schädigenden Eigenschaften werden diese allgemein als Lästlinge, Vorrats-, Material- und Hygieneschädlinge differenziert. Oftmals ist diese Zuordnung unscharf, da einige Schädlinge durchaus mehrere schädliche Eigenschaften vereinen können.

Bereits im Altertum wurde mit den damals verfügbaren Mitteln und Verfahren versucht, sich selbst, Haustiere und Nahrungsmittel vor Schädlingen zu schützen, oder diese abzuwehren. So berichtete Herodot von den alten Ägyptern, dass Bewohner sumpfiger Gebiete ihren Körper mit stark riechenden Substanzen einrieben, um Anophelesmücken abzuwehren. Zu Zeiten der Römer wurden dafür vor allem Extrakte aus Zypressen und Granatapfelschalen verwendet. Allgegenwärtige kriegsbedingte Infestationen mit Körperungeziefer versuchte man im ersten Weltkrieg durch den extensiven Gerbrauch von Pyrethrumpulver am Körper, sowie durch Rauch- und Hitzebehandlung von Bekleidung in sogenannten „Entlausungsanstalten" entgegenzuwirken. Zum Schutz von Nahrungsmitteln setzte man gegen Vorratsschädlinge bereits vor mehr als 5000 Jahren Diatomeenerde, Sand, Tone und Mineralien ein. Der steile Anstieg der Bevölkerungszahl auf der Erde drängt das Problem der Abwehr einer zunehmenden Anzahl von Arthropoden-übertragenen Infektionserkrankungen bei gleichzeitiger Sicherstellung einer ausreichenden Ernährung immer stärker in den Vordergrund. Dementsprechend war die Notwendigkeit zur Optimierung, Diversifikation und juristischen Normierung von Schädlings- und Vektorenbekämpfungsmaßnahmen unter Entwicklung immer neuer Wirkstoffe, Formulierungen und Applikationsmethoden gegeben. Auch künftig wird diese Entwicklung durch kontinuierliche Forschung unter Integration neuer Erfahrungen, einschließlich aktueller toxikologischer Bewertungen hinsichtlich Zielorganismus, Umwelt und Nicht-Zielorganismus fortgeführt werden müssen.

3. Insektizide und Akarizide

Das verfügbare Sortiment an Insektiziden (Mittel zur Bekämpfung von Insekten) und Akariziden (Mittel zur Bekämpfung von Milben) umfasst derzeit etwa 95 verschiedene Wirkstoffe, davon 32 Pyrethroide. Wie viele davon im Rahmen der Umsetzung der Richtlinie 98/8/EG identifiziert, notifiziert und zugelassen werden, ist derzeit noch nicht absehbar. Es ist zu vermuten, dass die pyrethroiden Wirkstoffe auch zukünftig die umfangreichste Wirkstoffgruppe darstellen werden. Insektizide und Akarizide werden allgemein unterschieden in

1. natürlich vorkommende Mittel, wie Naturpyrethrum, Neemöl, Rotenoide, Abamectine, *Bacillus thuringiensis*-Toxine, Diatomeenerde, u.s.w. sowie
2. synthetische Mittel, die sich wiederum unterteilen in:
   - anorganische, in der Regel nicht mehr zugelassene Wirkstoffe, wie Blausäure, Borsäure, Arsenate und Schwermetallverbindungen
   - organische Wirkstoffe, wie chlorierte Kohlenwasserstoffe, Carbamate, Organophosphate, Pyrethroide, Benzamide, u.s.w.

Besonders hervorgehoben, da am häufigsten angewendet bzw. besonders bedeutsam, sind die Wirkstoffgruppen der Pyrethroide, Organophosphate, Carbamate sowie der chlorierten Kohlenwasserstoffe. Nicht akut wirkende Insektizide und Akarizide, wie z. B. die Wirkstoffgruppen der sogenannten Häutungshemmer (Juvenilhormon-Analoga) und der Chitinsynthesehemmer werden aufgrund ihrer besonderen Anwendungsart und -breite nicht weiter behandelt.

3.1. Wirkungsweise

Insektizide und Akarizide wirken je nach Expositionsweg und physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffs als Kontakt-, Fraß-, oder Atemgift. Die tatsächliche Verfügbarkeit und Wirksamkeit eines Biozids gegenüber Ziel- und/oder Nichtzielorganismus ist stark abhängig von Formulierung und Ausbringungstechnik. Pyrethroide, Organophosphate, Carbamate und chlorierte Kohlenwasserstoffe wirken akut toxisch auf das periphere und / oder zentrale Nervensystem, wobei verschiedene neurotoxische Mechanismen ausgelöst werden können, wie z. B.

- spezifische Hemmung der Acetylcholin-Esterase,
- Freisetzung von Neurotransmittern,
- Beeinflussung der Ionenpumpen,
- Blockade der GABA-Rezeptoren durch Öffnung der GABA-kontrollierten Chloridionenkanäle, oder durch
- Blockade der nicht-kompetitiven $GABA_A$-Rezeptorantagonisten.

Die meisten bioziden Wirkstoffe sind „polytoxisch", d.h. sie besitzen eine mehr oder weniger ausgeprägte Breitbandwirkung mit simultaner Insektizidie und Akarizidie. Gegen welche der beiden Arthopodengruppen eine höhere Toxizität besteht, ist nicht abhängig von der Wirkstoffgruppe, sondern vom jeweiligen Wirkstoff. Dies betrifft auch die toxisch-biologischen Wirkeffekte gegenüber den Schädlingen, wobei die für die Schädlingsbekämpfung wichtigsten sind:

- Austreibe-Effekt (Flushing-out-Effect),
- Abschreck-Effekt (Repellent-Effect),
- Fußrückzieh- und Stelzenlauf-Effekt (Hot-feet-Effect),
- Fraßabschreckung (Antifeedant-Effect),
- Ablöse-Effekt (Detaching-Effect),
- K.O.-Effekt (Knock-down-Effect),
- Tötungseffekt (Kill-Effect).

Die allgemeinen Kriterien für die Einstufung und Kennzeichnung biozider Stoffe ergeben sich aus ihrer „Giftigkeit", die nach Ermittlung der akuten Toxizität beim Tier als LD_{50}-Wert (= letale orale oder dermale Dosis für 50 % der Versuchstiere in mg/kg) oder LC_{50}-

Abb. 1: Strukturformel von Permethrin als Vertreter der „Typ I Pyrethroide".

Abb. 2: Strukturformel von Cyfluthrin als Vertreter der „Typ II Pyrethroide".

Wert (= letale Atemkonzentration für 50 % der Versuchstiere) angegeben werden (PERKOW et al. 1996). Die Einstufung von Wirkstoffen und Zubereitungen erfolgt gemäß einer vorgegeben, in Tabelle 1 dargestellten Liste in die Kategorien „sehr giftig", „giftig" und „gesundheitsschädlich". Dementsprechend leiten sich daraus auch die Kennzeichnungspflicht und die notwendigen Sicherheitsvorgaben ab.

Innerhalb der verschiedenen insektiziden und akariziden Wirkstoffgruppen wird durch Derivatisierung des Grundmoleküls versucht, die Selektivität eines Moleküls zu optimieren. Unter Selektivität versteht man in diesem Zusammenhang das Verhältnis zwischen der Toxizität am Zielorganismus (Insekten oder Acari) im Vergleich mit seiner Wirkung am Menschen. Dazu werden meist entsprechende Labordaten von einem Versuchstier (meist Ratte oder Kaninchen) auf den Menschen extrapoliert, oder, soweit verfügbar, an Menschen gemessene Ergebnisse (z. B. Unfälle bei der Schädlingsbekämpfung, Suizidversuche, etc.) verwendet. Je selektiver ein Präparat wirkt, desto ungiftiger und damit anwendungssicherer ist es gegenüber Mensch und Säugetier und desto giftiger gegenüber dem Zieltier. Dadurch vergrößert sich die „Sicherheitsschere" gegenüber Anwender und Umwelt. Für Säuger praktisch ungiftige Insektizide und Akarizide sind daher solche, die in Arthropoden-spezifische Körpervorgänge störend oder blockierend eingreifen, nicht aber in Stoffwechselabläufe bei Warmblütern. Entsprechende Wirkstoffe, wie z. B. Chitinsynthesehemmer und Juvenilhormon-Analoga, verfügen in der Regel über eine Selektivitätsrate >> 5.000, eignen sich allerdings wegen ihrer verzögerten Wirkung nicht für eine schnelle Schädlingstilgung im Seuchenfall.

Tab. 1: Toxizitätsgrenzwerte zur Einstufung von Wirkstoffen und Zuberei - tungen in die Kategorien „sehr giftig", „giftig" und „gesundheitsschädlich":

Kategorie	LD50-Wert, oral, Ratte, in mg/kg	LD50-Wert, dermal, Ratte oder Kaninchen, in mg/kg	LD50-Wert, inhalativ, Ratte, in mg/Liter/4 Std.
sehr giftig	≤ 25	≤ 50	≤ 0,5
giftig	25-200	50-400	0,5-2
gesundheits-schädlich	200-2.000	400-2.000	2-20

3.2. Naturpyrethrum und synthetische Pyrethroide

3.2.1. Naturpyrethrum, Extrakte aus *Chrysanthemum cinerariifolium* (Flores Pyrethri)

Diese systematisch zu den Chrysanthemen (Asteraceae) gehörende Dalmatinische Insektenblume, *Chrysanthemum cinerariifolium*, ist hauptsächlich in Japan und Dalmatien beheimatet und wird u.a. in Kenia im großen Stil angebaut. Naturpyrethrum-Präparate besitzen zwei unterschiedliche Wirkungsprinzipien, die im Rahmen der Schädlingsbekämpfung nutzbringend eingesetzt werden. Sie beinhalten einerseits hoch- und schnellwirksame Kontaktinsektizide mit guter Knockdown- und Tötungswirkung, andererseits eine noch nicht näher charakterisierte instabile Komponente mit Austreibewirkung (flushing-out-effect), ähnlich dem Repellenteffekt. Die Insektizidie beruht dabei auf einem Gemisch aktiver Komponenten aus Pyrethrin I und II (66 %), Cinerin I und II (24 %) sowie Jasmolin I und II (10 %). Für das Naturpyrethrum wird je nach Trägermedium eine akute orale Toxizität (LD_{50} Ratte) zwischen 584 und 900 mg/kg angegeben. Somit ist der natürliche Pyrethrumextrakt als erheblich toxischer zu bewerten, als eine ganze Reihe von synthetischen Pyrethroiden ohne α-Cyano-Gruppe („Typ I Pyrethroide"). Dies ist u.a. bei der dermalen Applikation, z. B. bei der Behandlung von Pedikulosen, mit in die toxikologische Gesamtbeurteilung einzubeziehen.

3.2.2. Synthetische Pyrethroide

Pyrethroide sind synthetische Ester der in Chrysanthemen natürlich vorkommenden Chrysanthemumsäure oder ihrer Derivate mit insektizider/akarizider Wirkung. Pyrethrine und Pyrethroide wirken durch eine verlängerte Wirkung des spannungsabhängigen Natrium-Kanals und ist (bei Arthropoden) temperaturabhängig. Bereits 1950 war als erstes synthetisches Pyrethroid das Allethrin marktverfügbar. Seitdem sind Duzende verschiedener Pyrethroide mit speziellen Eigenschaften entwickelt worden, die in die folgenden drei Gruppen differenziert werden können:

3.2.2.1. Typ I Pyrethroide

Dabei handelt es sich um synthetische Pyrethroide ohne α-Cyano-Substitution wie z. B. Allethrin, Permethrin, Tetramethrin, Cismethrin, Bioresmesthrin, oder d-Phenothrin. Typ I Pyrethroide bewirken eine kurze Folge wiederholter Nervenimpulse über 5-10 ms, die vorrangig die sensiblen und sensorisch-afferenten Neuronen und Nervenendigungen betreffen. Die elektrophysiologischen Befunde sind identisch mit denen des DDT. Typ I Pyrethroide sind im Mittel erheblich weniger akut toxisch als Typ II Pyrethroide. Vergiftungen resultieren im Tierversuch bei Ratten in einem reversiblen T-Syndrom (Tremor- oder Typ I-Syndrom), welches zu Unrast, Tremor und Parästhesien führt. Exemplarisch für die Typ I Pyrethroide wird in Abb. 1 die Struktur des Permethrins vorgestellt.

3.2.2.2. Typ II Pyrethroide

Diese zeichnen sich durch eine α-Cyano-Substitution aus, wie z. B. bei Cyfluthrin, Deltamethrin, Cypermethrin, Fenvalerat, oder λ-Cyhalothrin. Typ II Pyrethroide zeichnen sich durch lang anhaltende Folgen (über Sekunden bis zu einer Minute) von Nervenimpulsen in sensiblen Rezeptoren und Nervenfasern mit vorübergehender Depolarisation der Nervenmembran aus. Im experimentellen Tierversuch entwickelt sich das sogenannte CS-Syndrom (Choreoathetose-Salivations- oder Typ II-Syndrom). Dieses ist gekennzeichnet durch Hyperaktivität, unkoordinierte Bewegungen, klonische Krämpfe, grobschlägiger Tremor, Choreoathetose sowie reichlichem Speichelfluss. Ist die α-Cyanogruppe S-konfiguriert, ist die akute Toxizität höher als bei der -R-Konfiguration. In Abb. 2 wird der Wirkstoff Cyfluthrin als Vertreter der Typ II Pyrethroide vorgestellt.

3.2.2.3. Nichtester-Pyrethroide

Vertreter dieser Gruppe, wie z. B. das Etofenprox (Abb. 3), sind erst seit kurzem kommerziell verfügbar. Ihre akute Toxizität gegenüber Warmblütern wird (z. B. mit einer LD_{50} (Ratte, oral) von >42.880 mg Etofenprox/kg) erheblich geringer beurteilt, als die der Typ I, und vor allem die der Typ II Pyrethroide. Obwohl dieser Gruppe der Pyrethroide die zum schnellen Abbau erforderliche intramolekulare Estergruppe fehlt, ist die Wirkungsweise wie auch das Resistenzmuster (z. B. bei kdr-Resistenz) den Typ I/II Pyrethroiden vergleichbar.

Pyrethrine und Pyrethroide sind bei sach- und fachgerechter Anwendung hinsichtlich ihres Gefährdungspotentials für Mensch, Nichtzieltier und Umwelt erheblich unbedenklicher anwendbar, als Insektizide und Akarizide aus den Gruppen der chlorierten Kohlenwasserstoffe, Organophosphate und Carbamate. Um Wirksamkeit, Wirkungsdauer und -spektrum zu erhöhen, werden Pyrethrinen und Pyrethroiden oftmals sogenannte Pyrethroidsynergisten im Verhältnis 1: 2 bis 1: 20 zugesetzt. Der in handelsüblichen Präparaten am häufigsten verwendeten Synergist ist das Piperonylbutoxid (PBO).

Abb. 3: Strukturformel von Etofenprox als Vertreter der „Nichtester-Pyrethroide".

Abb. 4: Strukturformel von Chlorpyrifos als Vertreter der Organophosphate.

3.3. Organophosphate

Die Synthese der Organophosphorverbindungen lässt sich bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts zurückverfolgen. Eine systematische Entwicklung dieser Stoffgruppe erfolgte jedoch erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts. Anfang der dreißiger Jahre führte die zielgerichtete Synthese insektizider Phosphorsäureester zu den bekannten Verbindungen „Tabun" (Amidocyan-phosphorsäureester) und „Sarin" (Methylphosphonsäure-fluor-isopropylester), die aufgrund ihrer extrem hohen Warmblütertoxizität Bedeutung als chemische Kampfstoffe erlangten. Eines der ersten und bekanntesten für die Insektenbekämpfung kommerziell verfügbaren Organophosphate war das Parathion (E 605) sowie sein Verwandter, das Parathion-methyl (E 601). Aufgrund seiner hohen akuten Toxizität (LD_{50}: 2-13 mg/kg [Ratte]) ist das Parathion als „sehr giftig" einzustufen. Heutzutage sind sehr giftige, sogenannte „Klasse I" Organophosphate, zu denen neben Parathion auch Paraquat und Azinphos-methyl gehören, in hauptsächlichem Maße für weltweit jährlich etwa 3 Millionen Vergiftungs- und etwa 220 000 Todesfälle verantwortlich, die in vielen Entwicklungsländern Mittel der Wahl für Suizidversuche sind (KONRADSEN et al. 2003). Derzeit auf dem EU-Markt verfügbare und häufig verwendete Orga-

Abb. 5: Strukturformel von Propoxur als Vertreter der insektiziden / akariziden Carbamate.

Abb. 6: Strukturformel von Lindan (γ-1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexan, γ-HCH) als Vertreter der insektiziden / akariziden chlorierten Kohlenwasserstoffe.

nophosphate wie beispielsweise Dichlorvos (LD_{50}: 56-80 mg/kg Ratte), Chlorpyrifos (LD_{50}: 135-163 mg/kg Ratte), Fenthion (LD_{50}: 250 mg/kg Ratte), Fenitrothion (LD_{50}: 330-800 mg/kg Ratte), oder Diazinon (LD_{50}: 1250 mg/kg Ratte), besitzen eine günstigere Selektivität (PERKOW et al. 1996). Wichtig für die toxikologische Beurteilung ist in diesem Fall eine gefährdungsreduzierende Formulierungstechnik, etwa die Ausbringung des Wirkstoffes in Mikrokapseln oder eingebunden in anwendungsfertigen Fraßködern.

Organophosphate werden oral, inhalativ und dermal gut resorbiert. Nach oraler Aufnahme findet eine nahezu vollständige Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt statt. Sie besitzen aufgrund ihrer ausgesprochen guten Resorptionsrate zudem eine hohe Inhalationstoxizität. Für die primäre toxische Wirkung ist die spezifische und irreversible Inhibition der Acetylcholinesterase im Nervensystem mit dem entsprechend gestörten Acetylcholinabbau entscheidend. Ein weiterer toxikologisch bedeutender Angriffsort für spezifische Organophosphat-Wirkungen ist die „Neurotoxische Esterase", eine Carboxyesterase im Nervengewebe. Dieses Enzym wird ähnlich der Acetylcholinesterase durch Phosphorylierung gehemmt. Weiterhin inhibieren einige Organophosphate primär die Acetylcholinesterase im Erythrozyten, während andere hauptsächlich eine Hemmung der Cholinesterase im Serum bewirken. Als häufig verwendeter Vertreter der Organophosphate wird in Abbildung 4 das Chlorpyrifos-Molekül vorgestellt.

3.4. Carbamate

Carbamate werden seit Beginn der 1950er Jahre vor allem als Insektizide, Fungizide, Herbizide und Nematizide in der Landwirtschaft, aber auch in Innenräumen eingesetzt. Ein toxikologisch bedeutsamer Ausgangsstoff für die Herstellung der Carbamate Aldicarb und Carbaryl ist das Methylisocyanat, das 1984 zur Giftgaskatastrophe in Bhopal führte. Alle Carbamate sind N-substituierte Ester der Carbamidsäure. Sie liegen kristallin vor und haben einen geringen Dampfdruck. Carbamate können oral, dermal und inhalativ resorbiert werden. Nach oraler Aufnahme erfolgt eine annähernd vollständige Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt. Die dermale Resorption variiert stark und ist besonders bei insektiziden Carbamaten relativ hoch. Aufgrund des geringen Dampfdruck ist die inhalative Resorption eher gering, weshalb Carbamate auch gegenüber Arthropoden überwiegend als Kontakt- und Fraßgift wirken.

Mit Ausnahme der Benzimidazolderivate hemmen insektizide und akarizide Carbamate in Säugern die Acetylcholinesterase, aber auch andere Esterasen. Im Gegensatz zur irreversiblen Acetylcholinesterase-Hemmung durch Organophosphate ist der Carbamat-Enzymkomplex instabil und daher die pharmakologische Wirkung reversibel. Die akute Toxizität einiger Carbamate kann sehr hoch sein. Aldicarb, beispielsweise, ist mit einer LD_{50} von 0,9 mg/kg (Ratte, oral) als sehr giftig einzustufen. Das häufig verwendete, als Insektizid und Akarizid gut wirksame, u.a. in Hunde- und Katzenhalsbändern eingesetzte Propoxur (Abb. 5) zeichnet sich durch eine LD_{50} von 50 mg/kg (Ratte, oral) aus. Solche Halsbänder sollten wegen häufig auftretender toxischer Dermatosen keinesfalls auf der Haut des Menschen, z.B. zum Schutz vor Zecken- oder Herbstmilbenbefall, angewendet werden. Aufgrund der hohen akuten Giftigkeit einiger Carbamat-Verbindungen treten, ähnlich wie bei den Organophosphaten, relativ häufig Vergiftungen durch unsachgemäßen Umgang oder in Suizidabsicht auf (KONRADSEN et al. 2003).

3.5. Chlorierte Kohlenwasserstoffe

Chlorierte Kohlenwasserstoffe mit bioziden Wirkungspotential erlangten in den 1940er und 1950er Jahren große Bedeutung unter anderem bei der Bekämpfung des während und nach dem Zweiten Weltkrieges häufigen Läusefleckfiebers sowie bei der Malariabekämpfung. Der Entdecker des DDT, der Chemiker P. MÜLLER, erhielt für seine Arbeiten 1948 den Nobelpreis. Erst in den 1960er und 1970er Jahren mehrten sich die Erkenntnisse über ihre Langzeit- und Umwelttoxizität. Chlorierten Kohlenwasserstoffen werden gemeinhin Eigenschaften wie niedrige akute Toxizität, geringe Wasserlöslichkeit und Anreicherung in Leber, Nervensystem und Fettgewebe zugeschrieben. Nervensystem und in geringerem Maße auch die Leber stellen die wesentlichen Zielorgane ihrer toxischen Wirkung bei Säugern dar. Einige chlorierte Kohlenwasserstoffe können bei Langzeitexposition eine gewisse Reproduktions- und Immuntoxizität aufweisen. Aufgrund des niedrigen Dampfdruckes wirken chlorierte Kohlenwasserstoffe als nichtsystemische Kontakt- und Fraßgifte mit breitem Anwendungsspektrum. Die neurotoxische Wirkung gegenüber Arthropoden ist mit der der Typ I Pyrethroide vergleichbar.

Während die Herstellung und der Vertrieb des DDT bereits seit dem 1. Juni 1977 in der Bundesrepublik Deutschland verboten wurden, findet es in vielen, insbesondere Entwicklungsländern, aufgrund seiner Langzeitwirkung und einfachen sowie preiswerten Herstellung noch immer Verwendung. Im Gegensatz zum DDT laufen bislang marktverfügbare und zugelassene Lindan-haltige Präparate, darunter auch Mittel zur Kopflausbekämpfung, im Rahmen der Übergangsfristen der Richtlinie 98/8/EG erst jetzt aus. Danach wird Lindan (γ-1,2,3,4,5,6-Hexachlor-cyclohexan, γ-HCH), dessen Strukturformel in Abb. 6 dargestellt ist, in der EG nicht mehr verkehrsfähig und einsetzbar sein. Das DDT mit einer LD_{50} von 200-300 mg/kg (Ratte, oral) sowie das Lindan mit einer LD_{50} von 88-163 mg/kg (Ratte, oral) sind als giftig einzustufen (PERKOW et al. 1996). Im Rahmen der Entwicklung von Insektizidresistenzen, insbesondere bei Krankheiten übertragenden Arthropoden, wird über eine verstärkte Renaissance von Vertretern dieser Wirkstoffgruppe (z. B. Methoxychlor) nachgedacht.

4. Repellentien

4.1. Wirkungsweise

Auch heute ist über die multifunktionellen Rezeptormechanismen von Vektoren bei der Wirtssuche und -identifikation wenig bekannt. Bei Mücken sind eine Reihe unterschiedlicher Rezeptoren an den Antennen und Palpen untersucht worden, die in Chemo-, Mechano-, Hygro- und Thermorezeptoren differenziert werden können. So besitzt die weibliche Gelbfiebermücke *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* beispielsweise pro Fühler ca. 800 Chemorezeptoren unterschiedlicher Spezifität. Daher wurde das Hauptaugenmerk bislang vorwiegend auf diese chemorezeptorischen Sensillen gelegt. Offensichtlich wirken vor allem Stoffgemische gattungs- und/oder speziesspezifisch im Sinne eines Kairomons synergistisch bei der Wirtsfindung, wie jüngst am Beispiel eines Gemisches aus Ammoniak, Milchsäure und Carboxylsäuren an *Anopheles gambiae* sensu stricto nachgewiesen werden konnte (SMALLEGANGE 2005).

Repellentien sind nahezu ausschließlich in der Dampfphase wirksam und umhüllen die behandelten Körperteile oder Textilien. Die Siedepunkte der Wirkstoffe liegen im Allgemeinen zwischen 100 °C und 300 °C. Diskutiert wird auch eine „Deterrentwirkung" durch Veränderung des Thermoprofiles des Wirtes, wie Erniedrigung der Hauttemperatur, z. B. durch Verdunstungsprozesse. Die Thermorezeptoren wirtsuchender Arthropoden würden dann nicht im geeigneten Umfang ansprechen und das potentielle Beuteobjekt nicht als solches erkennen (BÜCHEL 1970; COMBEMALE et al. 1992).

Ungeachtet der chemischen Heterogenität natürlicher und synthetischer Repellentien ging man lange Zeit davon aus, dass sie auf den olfaktorischen Sensillen der Antennen eine gemeinsame Wirkungsweise haben. Durch detaillierte neurophysiologische Untersuchungen an Insektenantennen wurde aber nachgewiesen, dass mehrere parallele Wirkungs- und Verarbeitungsmechanismen existieren. Für die durch die chemotrope Stimulation dieser Rezeptoren induzierte Verhaltensänderung des Insekts werden zwei neurophysiologische Mechanismen angenommen: Entweder werden die von sämtlichen Rezeptoren aufgenommenen chemischen Reize im Zentralnervensystem des Insekts unterschieden, oder die Reaktion ist programmiert und die Unterscheidung erfolgt an der Peripherie durch die selektive Reizung der Neurofibrillen. Eine bestimmte Sensille würde dann nur von jeweils einer einzigen chemischen Substanz erregt. Neben den neurophysiologischen Verarbeitungsmechanismen innerhalb der Arthropoden spielen die olfaktorischen Chemorezeptoren als solches eine entscheidende Rolle (DETHIER 1960; DAVIS 1980; DAVIS 1985).

Die bekannten Insekten repellierenden chemischen Verbindungen wirken auf 5 unterschiedliche Chemorezeptoren auf den Antennen ein, wobei die nachfolgenden Mechanismen angenommen werden (DETHIER et al. 1960; DAVIS 1980; COMBEMALE et al. 1992):

1) Das Repellent verhindert die normale Reaktion des auf ein Anziehungssignal ansprechenden Neurons. Dies ist der Fall bei der Wirkung von DEET und Ethylhexandiol auf das für Milchsäure sensible Neuron. Die Wirkungsdauer ist dabei der Konzentration des Repellents bis zu einem Sättigungswert proportional.
2) Eine von einem nur schwach erregten Neuron erzeugte Anziehung kann in eine Abstoßungsreaktion umschlagen, wenn der Reiz stärker wird. So kann z. B. das gewöhnlich abstoßend wirkende DEET, IR3535 bzw. Permethrin in sehr schwachen Konzentrationen Anziehungswirkung bekommen.
3) Das Repellent aktiviert ein Rezeptorensystem, das eine vom haemophagen Verhalten bei der Wirtssuche abweichende Reaktion hervorruft. Das Neuron überträgt in diesem Fall eine inadäquate Information. Ethylhexandiol stimuliert z. B. die Rezeptoren, die auf anziehende, den Legevorgang auslösende Verbindungen ansprechen, besitzt aber zudem eine abstoßende Wirkung.
4) Das Repellent aktiviert die sog. Nozizeptoren. Diese Rezeptoren melden das Vorhandensein schädlicher Substanzen und lösen Fluchtreaktionen aus. Das Vorkommen solcher Rezeptoren ist besonders auf die für DEET sensiblen Sensillen nachgewiesen.
5) Das Repellent aktiviert gleichzeitig verschiedene Typen verhaltensbestimmender Rezeptoren. Es baut

sich dabei eine Wahrnehmungsbarriere auf, die das von einem Wirtsorganismus stammende Anziehungssignal in einem „Hintergrundrauschen" untergehen lässt.

Aufgrund der Komplexität der arthropodenspezifischen neuronalen Verarbeitung im tierischen Organismus müssen neu entwickelte Repellentien zur Ermittlung ihrer Schutzwirkung deshalb nicht nur im Labor, sondern auch im Feldversuch mit einer ausreichend großen Zahl an Versuchspersonen, und gegen ein möglichst umfassendes Vektorenspektrum getestet werden. Hinsichtlich der Effektivität der Repellentaktivität eines Moleküls gegenüber Arthropoden lassen sich die beiden folgenden Wirkprinzipien differenzieren:

a) eine Derivat-abhängige Wirksamkeitsabschwächung in der Reihenfolge: Amide > Imide > Alkohole > Phenole,
b) ein wirksamer molekularer Baustein aus: Amidgruppe – lipophiler Spacer – sp^3-hybridisiertes Sauerstoffatom mit Hydroxyl- oder Ester-/ Ketogruppe (z. B. im DEET-, Bayrepel- oder IR3535-Molekül).

4.2. Hautrepellentien

Unter dem Begriff „Repellentien" werden grundsätzlich chemische Substanzen bezeichnet, die die Eigenschaften aufweisen, Blut saugende Gliedertiere (Arthropoden) wie Insekten, Milben und Zecken vom Stich oder Biss an Mensch oder Tier abzuschrecken. Sie sind daher in Regionen, in denen vektorassoziierte Infektionserkrankungen endemisch sind, durch Stichprävention vor allem als Mittel zum Infektionsschutz zu bewerten. In diesem Fall müssen Repellentien sicher und ausreichend wirksam sein. Chemoprophylaxe ist in diesem Zusammenhang eine sekundäre Präventionsmaßnahme, da der – die Erreger übertragende Stich – bereits erfolgt ist. Repellentien werden hauptsächlich dermal appliziert; zunehmend aber auch auf textilen Geweben wie Moskitonetzen, Zelten oder Bekleidung aufgebracht. Repellentien sollen die Zielorganismen nicht effizient abtöten, sondern den Stechakt an sich – und damit eine mögliche Infektion – möglichst verhindern.

Eine allgemein anerkannte Definition von DETHIER (1960) beschreibt Repellentien als „chemische Substanzen, die bei Arthropoden eine Verhaltensänderung in der Form induzieren, dass bei der Suche und /oder Ortung des Wirtes eine Verhaltensänderung auftritt, so dass das Tier seine Annäherungsrichtung verändert und sich vom Wirt entfernt" (DETHIER et al. 1960; DAVIS 1980, 1985). Dieses Verhaltensmuster wird auch als „negativer Chemotropismus" bezeichnet. Ein potentiell infektiöser Kontakt mit Blut saugenden Arthropoden wird bereits im Vorfeld im Sinne einer primären Präventionsmaßnahme verhindert. Insektizide, die in erster Linie eine mehr oder weniger rasche Abtötungswirkung besitzen, können zwar im Rahmen der Schädlingsbekämpfung zur Befallstilgung eingesetzt werden, verhindern aber selbst beim hypothetischen Fall der dermalen Applikation oftmals nicht den Stech- und Saugakt. Eine gewisse Ausnahme hierzu bilden Insektizide mit ausgeprägter und vor allem schneller „Knock-down-Wirkung, wie sie z. B. bei der Imprägnierung von Textilien und Moskitonetzen Verwendung finden. Wirkstoffe mit Knock-down-Wirkung töten Arthropoden nicht unbedingt, machen diese jedoch rasch bewegungsunfähig und damit stechunfähig. Angesiedelt ist diese Wirkstoffgruppe daher zwischen den Abschreckstoffen und den Insektiziden mit ausschließlicher Tötungswirkung („Kill-Effect").

Während aus historischer Sicht Hautrepellentien ursächlich zur Abwehr der Stichbelästigung von haemophagen Gliedertieren im Sinne der Abwehr von Lästlingen eingesetzt wurden, ist ihre Bedeutung und Wertigkeit heutzutage gerade in tropischen und subtropischen Regionen durch die Verhinderung der Erregerübertragung im Sinne der Infektionsprävention erheblich größer geworden.

Da es gegen die vielen unterschiedlichen haemophagen Insekten- und Spinnentierordnungen kein universell wirksames Abschreckungsmittel gibt, ist die Wahl eines geeigneten „Breitbandrepellents" oftmals schwierig. Gegen Hymenopteren und Heteropteren beispielsweise sind Hautrepellentien häufig wirkungslos.

4.3. Natürliche Repellentien

Natürliche, dermal applizierbare Repellentien auf der Basis etherischer Öle sowie anderer stark riechender pflanzlicher Stoffe sind bereits seit langer Zeit bekannt. Die Anwendung zahlreicher pflanzlicher Extrakte führte in der Neuzeit zur Identifikation verschiedenster etherischer Öle, die gerade heute im Rahmen der Biowelle wieder vermehrt eingesetzt werden. Tatsächlich werden zur Zeit weltweit systematisch Pflanzenextrakte hinsichtlich ihrer Repellentwirkung Vektoren gegenüber untersucht. Von den teilweise äußerst exotischen Pflanzenextrakten hat jedoch bislang nur die wirksame Komponente des Quwenling, das p-Menthane-3,8-diol, die Aktivität synthetischer Repellentien erreicht. Gegen Sandmücken wirken etherische Öle auf der Basis von *Cymbopogon*-Extrakten vergleichbar mit 7,5 %igen DEET-haltigen Formulierungen (COMBEMALE et al. 1992). Entsprechende repräsentative Untersuchungen mit p-Mentahne-3,8-diol stehen derzeit noch aus.

Im Wesentlichen lassen sich hinsichtlich ihrer chemischen Struktur pflanzliche Repellents in
– etherische Öle
– kurzkettige Fettsäuren, wie Kokosnuss-Vorlauffettsäuren sowie

– Extrakte/bzw. Puderformulierungen aus der Dalmatinischen Insektenblume, *Chrysanthemum cinerariifolium*, differenzieren.

4.3.1. Etherische Öle

Bei den etherischen Ölen handelt es sich um „echte" Repellentien, die einen Wirtskontakt verhindern können. Die Insekten abweisenden Eigenschaften wurden allerdings erst 1901 wissenschaftlich belegt. Bei etherischen Ölen handelt es sich um heterogene Gemische verschiedenster Substanzgruppen, hauptsächlich Terpene (z. B. Camphren, Limonen, Dipenten), Aldehyde (z. B. Citronellal, Citral, Zimtaldehyd) und Phenole (z. B. Eugenol, Thymol). Die beste Repellentwirkung weisen Citronellöl- und Quwenling-haltige Formulierungen auf. Hinsichtlich Stärke, Dauer und Wirkungsspektrum ihrer Repellentaktivität liegen etherische Öle in der Regel deutlich unter den synthetischen und damit optimierten Repellentien. Wirksamste Agenzien aus der Gruppe der natürlichen etherischen Öle sind das Citronellal sowie das p-Menthane-3,8-diol.

In Bio-Insektenschutzmitteln bzw. Hautrepellentien eingesetzte etherische Öle enthalten häufig:

4.3.1.1. Eucalyptusöl (Oleum Eucalypti, Eucalypti aetheroleum, Quwenling)

Eucalyptusöl ist ein farbloses oder hellgelbes, flüchtiges Öl mit einem charakteristischen, aromatisch campherartigen Geruch und scharfen kühlenden Geschmack. Es wird durch Destillation von verschiedenen *Eucalyptus*-Arten, wie *E. globulus*, *E. fruticetorum* und *E. smithii* (Myrtaceae) gewonnen. Es enthält mindestens 70 % 1,8-Cineol und ist gut löslich in 70 %igem Ethanol. Das in China als Quwenling bezeichnete Öl des Zitronen-Eukalyptusbaumes, *E. maculata citridon*, wird traditionell als Insektenrepellent verwendet und enthält als wirksame Komponente das seit Ende der 1990er Jahre synthetisch hergestellte p-Menthane-3.8-diol. Zentralnervöse Störungen, Übelkeit, Erbrechen sind nach peroraler Applikation von Eukalyptusöl beschrieben worden.

4.3.1.2. Citronellöl (Oleum Citronellae)

Citronellöl ist ein blass- oder tiefgelbes, flüchtiges Öl von angenehm charakteristischem, zitronenartigem Geruch, erhalten durch Destillation von *Cymbopogon nardus* oder *C. winterianus* (Graminaceae) oder Varianten/Hybriden dieser Spezies. Seine Hauptkomponenten sind Geraniol und Citronellal. Es ist löslich in 80 %igem Ethanol. Citronellöl ist kühl und vor Licht geschützt zu lagern. Phototoxizität und allergische Reaktionen nach dermaler Anwendung sind beschrieben.

4.3.1.3. Sandelholzöl (Oleum Santali)

Sandelholzöl ist ein farbloses bis hellgelbes Öl mit einem charakteristisch angenehmen, leicht rosenartigen Geruch. Es wird durch Destillation von *Santalum album* (Santalaceae) gewonnen. Hauptkomponenten des etherischen Öles sind α- und β-Santanol. Das „weiße Sandelholz" selbst wird häufig zu Räucherzwecken verwendet.

4.3.1.4. Zedernholzöl, Virginianisches (Oleum Juniperi)

Virginianisches Zedernholzöl ist ein farbloses Öl, das aus *Juniperus virginiana* (Cupressaceae) gewonnen wird. Der Geruch ist charakteristisch streng und basiert auf den Hauptinhaltsstoffen Sabinen, α-Pinen, γ-Terpinen und Limonen. Nach oraler Applikation können ernsthafte Vergiftungserscheinungen mit Krämpfen, Atemnot, Kreislaufkollaps und Todesfolge auftreten. Bei Mäusen erfolgte im Laborversuch nach Sabinenkontakt ein signifikanter Anstieg spontaner Tumorbildung.

4.3.1.5. Lavendelöl (Oleum Lavandulae, Lavandulae aetheroleum)

Lavendelöl ist ein farbloses, blassgelbes oder gelblich-grünes Öl mit einem charakteristisch duftenden Geruch, gewonnen durch Destillation von *Lavandula officinalis* oder *L. intermedia* (Lamiaceae). Es enthält mindestens 35 % Ester, berechnet als Linalylacetat. Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Kontaktallergien nach dermaler Applikation sind bekannt.

4.3.1.6. Zitronenöl (Aetheroleum Citri, Oleum Citri)

Zitronenöl ist ein blassgelbes bis grüngelbes flüchtiges Öl von charakteristischem Geruch. Es wird gewonnen aus *Citrus limon* (Rutaceae) und enthält zwischen 2,2 % und 4,5 % Carbonylverbindungen, berechnet als Citral.

4.3.1.7. Neemöl (Azadirachta, Margosa)

Neemöl wird aus *Azadirachta indica* (Meliaceae) gewonnen und enthält als Hauptwirkstoff Azadirachtin. Der Eigengeruch des Öles ist vergleichsweise schwach. Das Öl ist in insektiziden Shampoos und Cremes auch in Deutschland kommerziell erhältlich. Azadirachtin hat insektizide und spermizide Eigenschaften. Es traten ernsthafte Vergiftungen bei Kindern in Indien auf, bei denen Neemöl peroral gegen Kindererkrankungen eingesetzt wurde.

4.3.1.8. Pulegiumöl (Pennyroyal Öl)

Pulegiumöl wird durch Destillation aus *Mentha pulegium* (Labiatae) gewonnen. Es enthält Pulegon. Früher wurde es als Emmenagogum angewendet, teilweise auch als Insektenschutzmittel. Bei der Anwendung als Abortivum traten ernsthafte Vergiftungserscheinungen mit Krämpfen, Lebertoxizität und Todesfolge auf.

Abb. 8: Strukturformel von 2-Ethyl-1,3-hexandiol.

Abb. 7: Strukturformel von Phthalsäuredimethylester.

4.3.2 Kurzkettige Fettsäuren

Bei den kurzkettigen Fettsäuren (Kokosnuss-Vorlauffettsäuren) handelt es sich um natürliche oder synthetische Fettsäuren mit einer Kettenlänge des aliphatischen Anteils von C_6 bis C_{12}. Wirkprinzip dabei ist Untersuchungen zufolge (COMBEMALE et al. 1992) u. a. die Reduktion der Oberflächentemperatur der Haut unterhalb der Temperaturpräferenz. Die Thermorezeptoren würden demnach ihren Wirt nicht mehr als solchen erkennen. Vorlauffettsäuren wirken vermutlich eher als desorientierende Tarnkappe, denn als echtes Repellent.

4.4. Chemische Repellentien

Die systematische Untersuchung von synthetischen Repellentien begann in den dreißiger Jahren des 20. Jahrhunderts insbesondere in den USA und Großbritannien, und wurde vor allem während des 2. Weltkrieges intensiviert. Hochwirksame Haut- und Bekleidungsrepellents wurden zum Schutz gegen die vielfältigen vektorassoziierten Infektionserkrankungen in tropischen und subtropischen Regionen dringend benötigt. Vor allem die Übertragung von Erkrankungen mit epidemischem Potenzial wie Malaria, Dengue-Fieber, Gelbfieber, Fleckfieber, aber auch die Floh-übertragene Bubonenpest, lassen sich durch Infektkettenunterbrechung im Sinne einer individuell anzuwendenden persönlichen Schutzmaßnahme durch die Anwendung geeigneter Repellentien verhindern oder zumindest minimieren. Allein zwischen 1942 und 1945 wurden im US-Department of Agriculture mehr als 7.000 Verbindungen untersucht (BÜCHEL 1970). Durch ihre bessere Wirksamkeit und Verfügbarkeit haben synthetische Abschreckstoffe weltweit die natürlichen Komponenten fast völlig verdrängt (BÜCHEL 1970; BROWN et al. 1997; NENTWIG 2003). Neben den in Deutschland häufigen und kommerziell verfügbaren Wirkstoffen DEET, Bayrepel und IR3535 seien zudem die international wichtigsten synthetischen Wirkstoffe vorgestellt.

4.4.1. Phthalsäuredimethylester (DMP)

Diese einfache, in Abbildung 7 dargestellte Verbindung wurde schon 1929 als Fliegenrepellent patentiert und wird seit 1942 als Hautrepellent gegen Mücken empfohlen. Die wirksamste Konzentration der isolierten Substanz liegt bei 40 %. Aufgrund der guten Wirkung gegen Kriebelmücken und haemophagen Milben sowie deren Larven wird es in einigen Ländern , wie z. B. Neuseeland, häufig angewandt. Es spielte lange Zeit eine Rolle als Bezugsrepellent. Nachteilig ist die Material zerstörende Wirkung des DMP, denn es ist ein hochwirksames Lösungsmittel für Kunststoffe. Es ist auf dem deutschen Markt zur Zeit nur noch in geringem Umfang verfügbar. Besonders zu bemerken sind die in jüngster Zeit durchgeführten toxikologischen Untersuchungen zum DMP. Nach intraperitonealer Injektion dieses Wirkstoffes wurden zahlreiche Missbildungen an Föten, bevorzugt im Knochenbereich, belegt. Die Missbildungsrate war mit 75 % embryopathischen Reaktionen bei einer Applikationsmenge von 1/3 LD_{50} und 25 % bei 1/10 LD_{50} relativ hoch (COMBEMALE et al. 1992). DMP ist eine akut wenig toxische Substanz. Bei längerer Gabe wirkt es nierenschädigend, ohne die Lebenszeit deutlich zu verkürzen. Im Ames-Test ist DMP schwach mutagen. Über eine eventuelle Kanzerogenität kann aufgrund der ungenügenden Datenlage keine sichere Aussage getroffen werden.

4.4.2. 2-Ethyl-1,3-hexandiol (Rutgers 612 = R612)

In Abhängigkeit von den verschiedenen Insektenordnungen schwankt die Schutzwirkung dieser 1935 synthetisierten Substanz R612 (Abb. 8) beträchtlich. Eine Schutzdauer von durchschnittlich 1.8 Stunden wird selten überschritten. Daneben ist der Wirkstoff nicht ausreichend hitzebeständig, was die Schutzdauer in tropischen Ländern auf ca. 10 Minuten reduziert. Es findet sich dennoch in Insekten abweisenden Präparaten isoliert oder im Gemisch mit anderen Wirkstoffen auf dem europäischen Markt. Farben und Lacke werden durch 2-Ethyl-1,3-hexandiol angegriffen, nicht aber Kunststoffe. Die Verträglichkeit von R612 am Menschen ist gut. Bei Unfällen mit höheren Konzentrationen des technisch auch als Lösungsmittel verwendeten Stoffes kam es nach dermalem Kontakt zu Hautreizung und Hitzeempfindungen. Die Ingestion führte zu Störungen im Zentralnervensystem. Durch diese Substanz hervorgerufene Todesfälle sind nicht publiziert worden. 12 % des Wirkstoffes penetriert nach topikaler Applikation durch die Haut, wobei die Ausscheidungsrate mit dem Urin innerhalb von 12 bis 24 Stunden im Mittel 9 % beträgt. Das Produkt ist weder als kanzerogen, noch als mutagen eingestuft. Zur Bewertung der Teratogenität liegen noch keine ausreichenden Untersuchungen vor.

4.4.3. N,N-Diethyl-3-methylbenzamid (DEET)

Das DEET wurde 1942 von der US-Army entwickelt. Lediglich das meta-Isomer (Abb. 9) besitzt die ge-

wünschten Eigenschaften eines Insektenrepellents. Es ist auch heute noch eines der wirksamsten Repellents und weiterhin Bezugssubstanz für alle neuen Produkte (ROBERTS et al. 2004). Allein bei der US-amerikanischen EPA sind 225 DEET-haltige Präparate von etwa 70 verschiedenen Herstellern registriert. Seit seiner Einführung auf dem Markt im Jahre 1957 ist es das am häufigsten angewendete Hautschutzmittel gegen Vektoren überhaupt. Die Schutzdauer hält im Mittel 4.2 Stunden an und ist stark formulierungsabhängig (FRANCES et al. 1996). Die optimale Applikationskonzentration liegt zwischen 20 % und 40 %. Es sind allerdings auch eine Reihe von Präparaten mit einem DEET-Gehalt bis zu 100 % (z. B. Deep Woods Off! for Sportsmen®) im internationalen Handel, um durch Erhöhung der Wirkstoffkonzentration eine Verbesserung der Repellentaktivität zu erzielen. In geringen Konzentrationen wirkt DEET allerdings anziehend auf Insekten. Interessant ist seine akarizide und insektizide Wirkung, denn es tötet in ausreichender Konzentration und Expositionsdauer Zecken, Milben und beispielsweise Stechmücken ab. DEET verhält sich gegenüber Textilien indifferent, greift aber massiv Kunststoffe an. Es ist toxikologisch von allen Repellentien am besten untersucht und wurde bereits 1978 an etwa 350 Stellen in der Fachliteratur erwähnt (Anonymus 1988; CURTIS 1988). Aus den USA sind etwa 15 Todesfälle beschrieben worden, die mit der oralen Aufnahme oder dermalen Applikation von DEET in hochkonzentrierten Flüssigformulierungen im Zusammenhang stehen oder stehen könnten. Betroffen waren zumeist weibliche Kinder unter 8 Jahren. Die orale Aufnahme von DEET führte den Berichten zufolge recht schnell zu Koma, ZNS-Störungen, Ataxien, Konvulsionen, Hypotonie und Atemnot. Die Letalitätsrate lag bei etwa 40 %, wobei die ingestierten Lösungen hohe Konzentrationen zwischen 50 und 100 % aufwiesen. Wiederholte exzessive, großflächig-dermale Anwendung von Lösungen meist über 50 % führte in einigen seltenen Fällen zu Vergiftungserscheinungen mit toxischen Enzephalopathien, Kopfschmerzen, Ataxien und Verhaltensstörungen, die allesamt reversibel waren. Die Resorption via Haut ist abhängig von der Konzentration des Wirkstoffes sowie der Formulierung und liegt unterhalb 10 % der applizierten Menge. Der resorbierte Anteil wird vollständig metabolisiert und mit dem Urin ausgeschieden (Anonymus 1988; COMBEMALE et al. 1992). Gemeinhin gelten vorschriftsmäßig angewendete DEET-haltige Präparate mit Wirkstoffmengen unter 30 % als sicher (KOREN et al. 2003). Sie wirken weder phototoxisch, noch mutagen, teratogen, karzinogen oder embryotoxisch.

Abb. 9: Strukturformel des meta-Isomers von N,N-Diethyl-3-methylbenzamid (DEET).

Abb. 10: Strukturformel von (N-n-Butyl-N-acetyl)-aminopropionsäureethylester (IR3535).

4.4.4. (N-n-Butyl-N-acetyl)-aminopropionsäureethylester (IR3535)

Das IR3535 (Abb. 10) ist ein erst seit wenigen Jahren auf dem deutschen Markt eingeführtes synthetisches Repellent. Nach seiner Synthetisierung im Jahre 1969 begann 1973 der kommerzielle Vertrieb hauptsächlich in Europa. Die Wirkungsbreite gegen die Vielzahl der vorkommenden Vektorenordnungen ist unter Feldbedingungen untersucht und wird neben dem DEET und dem Bayrepel in einer Monographie der WHO (2006) empfohlen. Belegt ist u.a. eine gute Repellierung von Stechmücken und Sandmücken (NAUCKE et al. 2006), die allerdings sehr artspezifisch sein kann und in günstigen Fällen der Repellentaktivität von DEET und Bayrepel nahe kommt; diese in Einzelfällen sogar überschreiten kann. Unter Laborbedingungen liegt die wirksamste Konzentration mit 20 % etwas unterhalb der Präferenzkonzentration des DEET. Die im Laborversuch experimentell ermittelte Schutzdauer schwankt von 2 Stunden (*Anopheles gambiae*) bis zu 7.5 Stunden (*Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* und *Ae.* (*S.*) *albopicta*). Die Repellentwirkung ist nach aktuellen Erkenntnissen speziell gegen *Aedes*- und Sandmücken ausgezeichnet. IR3535 ist gut materialverträglich und zeigt nach Herstellerangaben keine kunststofflösenden Eigenschaften. Die toxikologische Bewertung von IR3535 liegt nach derzeitigem Kenntnisstand von allen synthetisch hergestellten Wirkstoffen am günstigsten. Es besitzt neben einer niedrigen akuten Toxizität eine gute Haut- und Schleimhautverträglichkeit. Es ist nicht mutagen, kanzerogen, teratogen, embryotoxisch oder phototoxisch. Demnach stünde für die Repellierung von Vektoren in Gefährdungsregionen insbesondere für Kinder ein sicheres Mittel zur Verfügung, zumal die favorisierte Anwendungskonzentration unterhalb der des DEET liegt (WHO 2006).

4.4.5. Piperidinderivate A13-37220 und KBR 3023

Durch systematische, u. a. neurophysiologische Bindungsstudien an Insektenantennen wurden vor allem

Abb. 11: Strukturformeln der Piperidinderivate A13-37220 (**a**) und KBR 3023 mit den Synonymen Bayrepel, Picaridin und Icaridin (**b**).

Abb. 12: Strukturformel von p-Menthane-3,8-diol.

während der 1980er und 1990er Jahre durch unabhängige Arbeitsgruppen neue Piperidinderivate synthetisiert, die aufgrund ihrer hervorragenden Repellenteigenschaften gegen ein großes Vektorenspektrum möglicherweise künftig neben dem DEET als Bezugrepellent herangezogen werden können. Aus der Vielzahl der synthetisierten und patentierten Piperidinderivate sind besonders erwähnenswert das von den US-Streitkräften bereits in umfassenden Feldversuchen ausgetestete A13-37220 (Abb. 11a) mit der chemischen Bezeichnung 1-(3-Cyclohexen-1-yl-carbonyl)-2-methylpiperidin sowie das 1988 patentierte KBR 3023 = Bayrepel = Picaridin = Icaridin (Abb. 11b) mit der chemischen Bezeichnung 1-(1-Methyl-propoxyl)-2-(2-hydroxyethyl)-piperidin. Die gute Repellentaktivität wurde für beide Wirkstoffe in Labor- und Feldversuchen experimentell belegt. Die Wirkung von A13-37220 wurde bereits gegen ein umfangreiches Arthropodenspektrum mit großem Erfolg ausgetestet (WALKER et al. 1996). In manchen Fällen waren beide Piperidinderivate hinsichtlich Repellentaktivität und -dauer dem DEET in etwa gleichwertig. Nach vorliegenden toxikologischen Untersuchungen ist die akute orale und dermale Toxizität von KBR 3023 günstiger zu bewerten, als die von DEET (WHO 2004). Nach Markteinführung im Jahr 1998 wurden erste Fälle von Kontaktdermatitiden durch KBR 3023 bei Anwendern beschrieben (CORAZZA et al. 2005). Umfassende Daten zur Toxikologie von A13-37220 stehen derzeit nicht zur Verfügung.

4.4.6. p-Menthane-3,8-diol

Synthetisch hergestelltes p-Menthane-3,8-diol (Abb. 12) wurde erstmalig in 2001 durch die United States Environmental Protection Agency als Hautrepellent zugelassen und ist seitdem kommerziell verfügbar (USEPA 2001). Es handelt sich um den Hauptwirkstoff des Quwenling, das aus dem Öl des Zitronen-Eukalyptusbaumes, *Eucalyptus maculata citridon*, gewonnen wird. Die Substanz besitzt eine sehr gute Wirksamkeit gegen Stechmücken, insbesondere der Gattung *Aedes/Stegomyia* und übertrifft je nach Versuchsdesign und -tierspezies die des DEET, IR3535 sowie der Piperidinderivate. Umfassendere Studien bei anderen Vektorenordnungen stehen noch aus. Ähnlich dem DEET besitzt das p-Menthane-3,8-diol korrosive Eigenschaften gegenüber Kunststoffen sowie einen ausgeprägten Eucalyptusöl-Geruch. Erste toxikologische Studien belegen, dass die Substanz keine immunotoxischen oder genotoxischen Eigenschaften aufweist. Bei hohen Dosen traten nach dermaler Applikation bei Ratten jedoch Erytheme, Ödeme und inflammatorische Hauteffloreszenzen auf, weshalb p-Menthane-3,8-diol-haltige Hautrepellentien nicht zur Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren empfohlen wird (USEPA 2001).

4.5. Textilrepellentien

Bei den Textilrepellentien handelt es sich sowohl um repellentaktive, als auch insektizide Substanzen. Textilien wie Moskitonetze, Oberbekleidung und Zelte werden durch Aufsprühen anwendungsfertig formulierter Lösungen, im Tauchverfahren, oder werkseitig imprägniert (FAULDE et al. 2006). Werkseitig imprägnierte Moskitonetze und Bekleidung werden in zunehmendem Maße kommerziell angeboten und reduziert die Expositionsgefährdung beim Anwender, da der Umgang mit Mittelkonzentraten und Aerosolen entfällt. Weltweit in großem Umfang angewendet und seitens der WHO (2001a, b) empfohlen, ist die Imprägnierung von Moskitonetzen und der Oberbekleidung primär zum zusätzlichen Malariaschutz. Häufig eingesetzt werden repellierende und insektizide / akarizide Mittel wie DEET sowie Typ I und II Langzeitpyrethroide wie Permethrin, Deltamethrin oder Cyfluthrin. Aufgrund der stark materialzerstörenden Eigenschaften des DEET können nur bestimmte Netzmaterialien oder Bekleidung behandelt werden. Permethrin-haltige Mittel werden nach WHO-Empfehlung auf dem Moskitonetz in Konzentrationen bis 500 mg a.i./m^2, α-Cyano-Pyrethroide, wie Deltamethrin und Cyfluthrin in Applikationsmengen bis 50 mg a.i./m^2 eingesetzt (CHAVASSE et al. 1997, ANSARI et al. 2000). Verschiedene Permethrin-haltige Sprühdosen-Formulierungen mit der Auslobung „Bekleidungsimprägnierung“ sind auf dem amerikanischen und europäischen Markt zugelassen und kommerziell verfügbar. Sol-

che Präparate werden auch zur Repellierung von Zecken und Milben mit dem Hintergrund eingesetzt, die mit ihnen assoziierten Erkrankungen wie Borreliose, Zecken-Enzephalitiden und eine Reihe anderer Infektionserkrankungen an Mensch und Tier zu verhindern (SHOLDT et al. 1989; EVANS et al. 1990; FAULDE et al. 2007).

Die Krankheiten reduzierende Wirkung insektizidimprägnierter Bekleidung zur Verhütung vektorassoziierter Erkrankungen besonders in tropischen Endemiegebieten sollte nicht unterschätzt werden, zumal dieses System völlig unspezifisch gegen alle Arten von Überträgerarthropoden gerichtet ist. Mittels einer Doppelblindstudie wurde festgestellt, dass die Malariainzidenz bei einer Imprägnierung der Oberbekleidung mit Permethrin bei einer Applikationsmenge von 650 mg a.i./m^2 um bis zu 75 %, die der Leishmanioseinzidenz um bis zu 78 % abnahm (SOTO et al. 1995; DEPARIS et al. 2004). Unter extremen Expositionsverhältnissen, wie man sie beispielsweise bei Teilnehmern von Forschungsexpeditionen, Abenteuerurlaubern, Soldaten etc. erwartet, ist dagegen eine Kombination aus Bekleidungsimprägnierung und Hautrepellent von großer Bedeutung. Sie optimiert den Gesamtrepellenteffekt aufgrund synergistischer Wirkungssteigerung auf >95 % und verringert entsprechend das Risiko einer möglichen Erregerübertragung durch einen Vektor (Anonymus 1996; SOTO et al. 1995; ROWLAND et al. 2004).

4.6. Orale oder systemische Repellentien

Systemische Repellentien mit oder ohne Insektizidwirkung könnten theoretisch einen idealen Schutz darstellen. Peroral verabreichbar, sollten sie ohne toxische Nebenwirkungen sein und über eine Dauer von 12-24 Stunden hinreichenden Schutz gegenüber dem vielfältigen Ektoparasitenspektrum bieten. 1962 wurden in den USA unter der Bezeichnung „Systemic Insect Repellent Project“ auf dieser Grundlage Forschungen unter anderem mit Thiamin sowie anderen Vertretern des Vitamin B-Komplexes durchgeführt. Vier Jahre später erwies sich trotz erheblichen Arbeitsaufwandes keines der Produkte als wirksam bzw. geeignet. In den USA wurde Vitamin B_1-Präparaten zur Insektenabwehr per os wegen fehlendem Wirksamkeitsnachweis die Indikation entzogen (BÜCHEL 1970; COMBEMALE et al. 1992). Zur Zeit wird in Fachkreisen die perorale Verabreichung von Avermectin als Antiparasitikum und systemisch wirksames Insektizid / Akarizid diskutiert (COMBEMALE et al. 1992; DEL GIUDICE 2004).

5. Zusammenfassung

Bei den Insektiziden und Akariziden handelt es sich um vorwiegend neurotoxisch wirksame Biozide zur Bekämpfung von Arthropoden. Abhängig von ihrem Wirkmechanismus, der Konzentration, Formulierung und Ausbringungsart können sie Menschen, Nicht-Zielorganismen sowie die Umwelt gefährden. Aufgrund dieses Gefährdungspotentials, insbesondere bei unsachgemäßem Umgang, muss der Einsatz von Insektiziden und Akariziden in ausgewogener Relation zu ihren Vorteilen in Pflanzenschutz und Tierzucht, beim Vorratsschutz sowie bei der Bekämpfung von Hygieneschädlingen und der Behandlung von Ektoparasitosen stehen. In den letzten Jahren breiteten sich Vektoren zunehmend geografisch aus, während in vielen Weltregionen alte wie neue vektorassoziierte Infektionserkrankungen wieder auflebten und zu weitreichenden globalen Gesundheitsproblemen und ökonomischen Einschränkungen führten. Insbesondere im Gesundheitssektor ist die Anwendung von Insektiziden und Akariziden unverzichtbar, wobei für diesen Fall eingesetzte Biozidformulierungen ein ausreichend wirksames und schnelles Tilgungspotential aufweisen müssen, um eine Infektkettenunterbrechung ohne unvertretbare Umweltrisiken zu ermöglichen. Zusätzlich können ausreichend wirksame Haut- und Bekleidungsrepellentien im Sinne einer persönlichen Protektion eingesetzt werden, um den potentiell infektiösen Stich hämophager Vektoren möglichst sicher zu verhindern. Gewöhnlich sind insektizide, akarizide und repellentaktive Zubereitungen behördlich geprüft und für bestimmte Zielorganismen zugelassen, um eine ausreichende Wirksamkeit sicherzustellen. Einen Überblick über häufig angewendete sowie allgemein verfügbare Insektizide, Akarizide und Repellentien zu geben und Wirkungsweise, Anwendungsprofil und Risiken der vorgestellten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen zu diskutieren, ist Hauptaufgabe dieses Kapitels.

6. Literatur

Anonymus (1988): Are insect repellents safe? — Lancet **2** (8618): 610-611.

Anonymus (1996): Personal Protective Techniques Against Insects and Other Arthropods of Military Significance. — Technical Information Memorandum No. 36, Armed Forces Pest Management Board, Washington.

ANSARI M.A. & R.K. RAZDAN (2000): Relative efficacy of insecticide treated mosquito nets (Diptera: Culicidae) under field conditions. — Journal of Medical Entomology **37**: 201-204.

BROWN M. & A.A. HEBERT (1997): Insect repellents: An overview. — Journal of the American Academy of Dermatology **36**: 243-249.

BÜCHEL K.H. (1970): Insekten-Repellents. — In: WEGLER R. (ed.), Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel. Springer Verlag, Berlin: 487-496.

CHAVASSE D.C. & H.H. YAP (1997): Chemical methods for the control of vectors and pests of public health importance. — WHO Publication WHO/CTD/WHOPES/97.2, Genf.

COMBEMALE P., DERUAZ D., VILLANOVA D. & Ph. GUILLAUMONT (1992): Les insectifuges ou les repellents. — Annals of Dermatology and Venereology **119**: 411-434.

CORAZZA M., BORGHI A., ZAMPINO M.R. & A. VIRGILI (2005): Allergenic contact dermatitis due to an insect repellent: Double sensitation to picaridin and methyl glucose dioleate. — Acta Dermatology and Venereology **85**: 264-265.

CURTIS C.F. (1988): Making insect repellents safe. — Lancet **2** (8618): 1020.

DAVIS E.E. (1980): Neurophysiological study of vector responses to repellents. — SRI International, Menlo Park, California.

DAVIS E E. (1985): Insect repellents: concepts of their mode of action relative to potential sensory mechanisms in mosquitoes (Diptera: Culicidae). — Journal of Medical Entomology **22**: 237-243.

DEL GIUDICE P. (2004): The treatment of scabies: topical or systemic. Annals of Dermatology and Venereology **131**: 1045-1047.

DETHIER V.G., BROWNE L.B. & C.N. SMITH (1960): The designation of chemicals in terms of the response they elicit from insects. — Journal of Economic Entomology **53**: 134-136.

DEPARIS X., FRERE B., LAMIZANA M., N`GUESSAN R., LEROUX F., LEFEVRE P., FINOT L., HOUGARD J.M., CARNEVALE P., GILLET P. & D. BAUDON (2004): Efficacy of permethrin-treated uniforms in combination with DEET topical repellent for protection of French military troops in Côte d`Ivoire. — Journal of Medical Entomology **41**: 914-921.

EVANS S.R., KORCH G.W. & M.A. LAWSON (1990): Comparative Field Evaluation of Permethrin and DEET-treated Military Uniforms for Personal Protection Against Ticks (Acari). — Journal of Medical Entomology **27**: 829-834.

FAULDE M.K., UEDELHOVEN W.M., MALERIUS M. & R.G. ROBBINS (2006): Factory-based permethrin impregnation of uniforms: Residual activity against *Aedes aegypti* and *Ixodes ricinus* in battle dress uniforms worn under field conditions, and cross contamination during the laundering and storage process. — Military Medicine **171** (6): 472-477.

FAULDE M. & M. TISCH (2007): Preventive effect of permethrin-impregnated clothing in humans exposed to *Ixodes ricinus* ticks and associated *Borrelia burgdorferi* s.l. in Germany. — International Jena Symposium on Tick-Borne Diseases, Jena, 15.-17.03.2007.

FRANCES S.P., EAMSILA C., PILAKASIRI C. & K.J. LINTHICUM (1996): Effectiveness of repellent formulations containing deet against mosquitoes in northeastern Thailand. — Journal of the American Mosquito Control Association **12**: 331-333.

KONRADSEN F., VAN DER HOEK W., COLE D.C., HUTCHINSON G., DAISLEY H., SINGH S. & M. EDDLESTON (2003): Reduce acute poisoning in developing countries – options for restricting the availability of pesticides. — Toxicology **192**: 249-261.

KOREN G., MATSUI D. & B. BAILEY (2003): DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. — Canadian Medical Association Journal **169**: 209-213.

NAUCKE T.J., LORENTZ S. & H.W. GRUENEWALD (2006): Laboratory testing of the insect repellents IR3535 and DEET against *Phlebotomus mascittii* and *P. duboscqi* (Diptera: Psychodidae). — International Journal of Medical Microbiology **296** (Suppl. 40): 230-232.

NENTWIG G. (2003): Use of repellents as prophylactic agents. — Parasitology Research **90** (Suppl. 1): S40-S48.

PERKOW W. & H. PLOSS (1996): Wirksubstanzen der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel. — 3. Auflage. Band I und II. Parey Buchverlag, Berlin.

ROBERTS J.R. & J.R. REIGART (2004): Does anything beat DEET? — Pediatric Annals **33**: 443-453.

ROWLAND M., FREEMAN T., DOWNEY G., HADI A. & M. SAEED (2004): DEET mosquito repellent sold through social marketing provides personal protection against malaria in an area of all-night mosquito biting and partial coverage of insecticide-treated nets: a case-control study of effectiveness. — Tropical Medicine and International Health **9**: 343-350.

SHOLDT L.L., SCHRECK C.E., QURESHI A., HAMMINO S., AZIZ A. & M. IQBAL (1989): Field bioassays of permethrin treated uniforms and a new extended duration repellent against mosquitoes in Pakistan. — Journal of the American Mosquito Control Association **5**: 233-236.

SMALLEGANGE R.C., QIU Y.T., VAN LOON J.J. & W. TAKKEN (2005): Synergism between ammonia, lactic acid and carboxylic acids as kairomones in the host seeking behaviour of the malaria mosquito *Anopheles gambiae* sensu stricto (Diptera: Culicidae). — Chemical Senses **30**: 145-152.

SOTO J., MEDINA F., DEMBER N. & J. BERMAN (1995): Efficacy of Permethrin-Impregnated Uniforms in the Prevention of Malaria and Leishmaniasis in Columbian Soldiers. — Clinical Infectious Diseases **21**: 599-602.

USEPA (2001): Registration of Off! Botanicals Insect Repellent (EPA Reg. No. 4822-515) Containing the New Active Ingredient p-menthane-3,8-diol. 14. September 2001. — WebSite: http://www.dec.state.ny.us/website/dshm/

WALKER T.W., ROBERT L.L., COPELAND R.A., GITHEKO A.K., WIRTZ R.A., GITHURE J.I. & T.A. KLEIN (1996): Field evaluation of arthropod repellents, deet and piperidine compound, A13-37220, against *Anopheles funestus* and *Anopheles arabiensis* in western Kenya. — Journal of the American Mosquito Control Association **12**: 172-176.

WHO (2001a): Vectors of diseases: hazards and risks for travellers. — Part I. Weekly Epidemiological Report **26**: 189-194.

WHO (2001b): Vectors of diseases: hazards and risks for travellers. — Part II. Weekly Epidemiological Report **26**: 201-203.

WHO (2004): WHO specifications and evaluations for public health pesticides: Icaridin — 1-piperidinecarboxylic acid 2-(2-hydroxyethyl)-1-methylpropylester. 1-18. — WebSite: www.who.int/whopes/quality/en/Icaridin_spec_eval_Oct_2004.pdf.

WHO (2006): WHO specifications and evaluations for public health pesticides: Ethylbutylacetylaminopropionate, also known as IR3535. 1-25. — WebSite: www.who.int/whopes/quality/en/IR3535_eval_april_2006.pdf.

Anschrift des Verfassers:

RDir Prof. Dr. Michael FAULDE
Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr
Laborgruppe Medizinische Zoologie
Postfach 7340
D-56065 Koblenz
E-Mail: MichaelFaulde@bundeswehr.org